

PRACE ORYGINALNE
endokrynologia ginekologiczna

Wpływ stosowania złożonej, niskoestrogenowej tabletki antykoncepcyjnej zawierającej drospirenon na gospodarkę wodno-elektrolitową u młodych kobiet

The influence of a combined low dose oral contraceptive containing drospirenone on electrolyte equilibrium and renal function in young woman

Szlendak-Sauer Katarzyna, Radowski Stanisław, Skórzewska Katarzyna

Klinika Endokrynologii Ginekologicznej
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Streszczenie

Drospirenon – nowy progestagen będący pochodną 17 α -spironolaktonu, poprzez blokowanie receptora aldosteronowego w nerkach zapobiega retencji sodu i wody w tkankach, wykazując działanie antagonistyczne do składowej estrogenowej zawartej w złożonych preparatach antykoncepcyjnych.

Cel pracy: *Celem naszej pracy jest ocena wpływu niskoestrogenowej, jednofazowej tabletki antykoncepcyjnej zawierającej drospirenon na parametry gospodarki wodno-elektrolitowej.*

Materiał i metody: *Obserwacji poddano 22 młode, zdrowe kobiety w wieku średnio 25,9 \pm 4,3 lat, o prawidłowym BMI, bez przeciwwskazań do stosowania antykoncepcji hormonalnej. Badane stosowały przez 12 cykli preparat zawierający 20 μ g etynyloestradiolu oraz 3,0mg drospirenonu. Przed leczeniem oraz po 3, 6 i 12 cyklach jego trwania oceniano w surowicy krwi stężenia elektrolitów (sodu, potasu, wapnia, magnezu i fosforu) oraz parametrów wydolności nerek (mocznik, kreatynina, kwas moczowy).*

Wyniki: *W trakcie terapii nie stwierdzono znamiennych statystycznie różnic w stężeniach osoczowych elektrolitów oraz parametrach wydolności nerek we krwi.*

Wnioski: *Stosowanie nowej, niskoestrogenowej tabletki antykoncepcyjnej zawierającej drospirenon nie wpływa na stężenia badanych wykładników gospodarki wodno-elektrolitowej u młodych, zdrowych kobiet.*

Słowa kluczowe: **antykoncepcja hormonalna / drospirenon / elektrolity /
/ gospodarka wodno-elektrolitowa /**

Adres do korespondencji:

Katarzyna Szlendak-Sauer
Klinika Endokrynologii Ginekologicznej WUM
ul. Karowa 2
00-315 Warszawa
tel. (48) 22 5966253
e-mail: kasia_sauer@gmail.com

Otrzymano: 04.02.2008
Zaakceptowano do druku: 10.12.2008

Abstract

Drospirenone – a new 17 α -spironolactone derivate is a progestin with aldosterone receptor antagonism activity (PARA) thanks to which it decreases sodium and fluid retention.

The aim: *The aim of our study was to estimate the electrolytes level and renal function parameters in blood during the therapy of low dose oral contraceptive containing drospirenone.*

Material and methods: *The group consisted of 22 young women in mean age 25,9 \pm 4,3 years, without contraindications to hormonal contraception used specimen containing 20 μ g ethinyloestradiol and 3.0mg drospirenone during 12 cycles. Blood levels of electrolytes (sodium, potassium, calcium, phosphorus and chloride) and renal function parameters (creatinine, urea and uric acid) were evaluated before and after 3, 6 and 12 cycles of the treatment.*

Results: *There were no statistically significant differences observed in serum concentration of electrolytes and renal function parameters.*

Conclusion: *The therapy of a low dose oral contraceptive containing 20 μ g ethinyloestradiol and 3.0mg drospirenone does not influence the electrolyte equilibrium and renal function.*

Key words: **contraception / drospirenone / electrolytes / renal function /**

Wstęp

Progestageny – substancje naśladujące w organizmie kobiety działanie naturalnego progesteronu, są niezbędną składową preparatów antykoncepcyjnych. Odpowiadają one za zahamowanie owulacji i tym samym za skuteczność antykoncepcyjną [1, 2, 3].

Idealny progestagen powinien cechować się wysokim podobieństwem działania biologicznego do progesteronu, wysoką aktywnością progestagenną oraz brakiem działania estrogenowego, androgenowego, antyandrogenowego i glikokortykosteroidowego. Po podaniu doustnym nie powinien on podlegać efektowi „pierwszego przejścia” przez wątrobę i mieć długi okres półtrwania. Oczekuje się, że taki progestagen będzie jedyną aktywną formą leku, wydalanego pod postacią nieaktywnych metabolitów [4].

Dostępne dane kliniczne wskazują, że progestagenem najbliższym „ideałowi” wydaje się być drospirenon (C₂₄H₃₀O₃) – nowy progestagen, będący pochodną 17 α -spironolaktonu. Substancja ta, o nazwie chemicznej 6 β 7 β 15 β 16 β -dimetylen-3-oxo-17-pregn-4-ene-21,17-karbolakton, poza silnym działaniem progestagennym (90% działania biologicznego progesteronu), charakteryzuje się także aktywnością antyestrogenową, antyandrogeną i antymineralokortykotropową, wywierając jednocześnie silne działanie antygonadotropowe. Nie wykazuje natomiast aktywności estrogenowej, androgenowej, glikokortykosteroidowej i antyglikokortykosteroidowej [5, 6].

Drospirenon, tak jak naturalny progesteron, ma unikalną w odróżnieniu od innych progestagenów cechę jaką jest aktywność antymineralokortykoidowa. Działanie to związane jest z antagonistycznym w stosunku do aldosteronu wpływem na receptor aldosteronowy w nerkach (PARA – *Progesterone with Aldosterone Receptor Antagonism Activity*). Dzięki temu niweluje on stymulujące działanie estradiolu na układ renina-angiotensyna-aldosteron. (Rycina 1).

Drospirenon wykazuje niewielkie działanie diuretyczne powodując zmniejszenie u kobiet objawów niepożądanych, związanych z działaniem estrogenów na gospodarkę wodno-elektrolitową, tj. obrzęki i wzrost masy ciała, a także normalizuje wartości ciśnienia tętniczego krwi. [7, 8, 9, 10]

Cel pracy

Celem naszej pracy jest ocena wpływu stosowania złożonej, niskoestrogenowej tabletki antykoncepcyjnej zawierającej drospirenon na wybrane parametry gospodarki wodno-elektrolitowej u młodych kobiet.

Materiał i metodyka

Obserwacją objęto grupę 22 młodych, zdrowych kobiet, u których nie stwierdzono przeciwwskazań do stosowania antykoncepcji hormonalnej. Do badania kobiety rekrutowano dobrowolnie, po przedstawieniu dokładnej informacji o celu i przebiegu programu oraz podpisaniu świadomej zgody na udział w badaniu.

Wiek badanych wahał się od 18 do 35 lat i wynosił średnio 25,9 \pm 4,3 lat. Wszystkie pacjentki miesiączkowały regularnie; *menarche* wystąpiła u nich średnio w 13,0 \pm 0,9 roku życia, a długość cykli miesięczkowych wahała się od 26 do 33 dni i wynosiła średnio 28,4 \pm 1,2 dnia. 77,3% stanowiły nieródki. Wskaźnik masy ciała (*body mass index* – BMI) przed rozpoczęciem badania oscylował pomiędzy 17,9 a 27,3kg/m² i wynosił średnio 21,9 \pm 2,3kg/m². Jedynie dwie spośród badanych pały, co stanowiło 9,1%.

Przez 12 cykli pacjentki stosowały doustny, jednofazowy preparat antykoncepcyjny zawierający 20 μ g etynyloestradiolu i 3,0mg drospirenonu. Przed rozpoczęciem leczenia oraz podczas jego trwania (w cyklach: 3, 6 i 12) oceniano funkcjonowanie gospodarki wodno-elektrolitowej poprzez pomiar stężenia elektrolitów surowicy krwi (sodu – Na, potasu – K, wapnia – Ca, fosforu – P i chlorków – Cl), stosując elektrody jonoselektywne oraz oznaczono parametry wydolności nerek (kreatyniny – CREA, mocznika – UREA i kwasu moczowego – URAC), stosując metody enzymatyczne przy użyciu gotowych zestawów firmy bioMerieux i ThermoScientific.

Na przeprowadzenie badania w Klinice Endokrynologii Ginekologicznej uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym.

Wyniki badań opracowano statystycznie stosując standardowy pakiet PSSS 7.5 dla środowiska Windows oraz program Statistica 6.0. Dane przedstawiono jako średnie arytmetyczne

Wpływ stosowania złożonej, nisko-estrogenowej tabletki antykoncepcyjnej zawierającej drospirenon...

i odchylenie standardowe ($X \pm SD$), które porównano stosując test ANOVA. Wartość $p < 0,05$ przyjęto jako poziom istotności statystycznej.

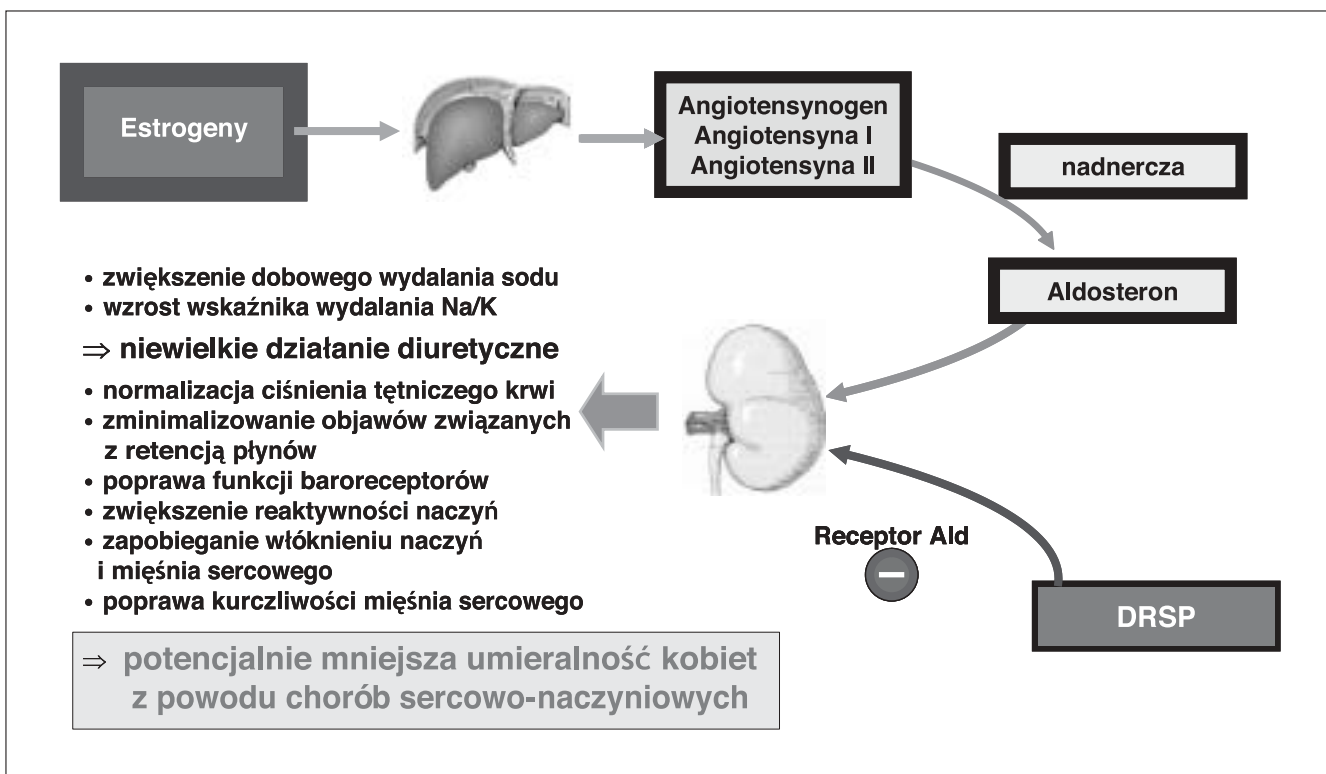
Wyniki

Podczas 12 cykli stosowania jednofazowej tabletki antykoncepcyjnej zawierającej 20 μ g etynyloestradiolu oraz 3,0mg drospirenonu, stężenia elektrolitów we krwi badanych wahały się minimalnie. (Tabela I).

Średnie stężenie sodu podwyższyło się nieznacznie od wyjściowej wartości 139,9 \pm 2,8mmol/l do 140,3 \pm 2,6mmol/l po 12 cyklach trwania leczenia. Najwyższe wartości stężeń potasu (4,4 \pm 0,4mmol/l) obserwowano po 3 cyklach stosowania niskoestrogenowego preparatu antykoncepcyjnego zawierającego drospirenon, przy czym różnica ta nie była statystycznie istotna w stosunku do oznaczeń przed leczeniem oraz

w pozostałych cyklach, a średni poziom potasu we krwi w trakcie obserwacji oscylował od 4,3 \pm 0,3 do 4,3 \pm 0,4mmol/l. W stężeniach chlorków we krwi obserwowano niewielkie, nieistotne statystycznie różnice; przed leczeniem wynosiło ono średnio 104,8 \pm 2,8mmol/l a po 12 cyklach wzrosło do średnich wartości 106,2 \pm 2,8mmol/l. (Tabela I).

Obserwowano również minimalne zmiany w stężeniach wapnia i fosforu w surowicy krwi badanych, stosujących tabletkę antykoncepcyjną zawierającą drospirenon. Poziom wapnia wzrósł nieznacznie statystycznie od wartości średnio 9,5 \pm 1,14mg/dl przed leczeniem do 9,7 \pm 0,3mg/dl po 12 cyklach terapii. Natomiast poziom fosforu we krwi po 3 cyklach obniżył się nieznacznie z średnio 3,6 \pm 0,36mg/dl do 3,5 \pm 0,4mg/dl a następnie po 6 cyklach wzrósł do wartości 3,7 \pm 0,45mg/dl i na tym poziomie utrzymywał się do końca trwania obserwacji. (Tabela I).



Rycina 1. Wpływ drospirenonu (DRSP) na układ renina-angiotensyna-aldosteron.

Tabela I. Zmiany stężeń elektrolitów w surowicy krwi u kobiet podczas stosowania złożonej tabletki antykoncepcyjnej zawierającej 20 μ g etynyloestradiolu i 3,0mg drospirenonu.

parametr		przed leczeniem	cykl 3	cykl 6	cykl 12
sód (Na)	mmol/l	139,9 \pm 2,8	139,2 \pm 1,8	139,4 \pm 2,5	140,3 \pm 2,6
potas (K)	mmol/l	4,3 \pm 0,3	4,4 \pm 0,4	4,3 \pm 0,4	4,3 \pm 0,3
wapń (Ca)	mg/dl	9,5 \pm 1,1	9,8 \pm 0,3	9,6 \pm 0,3	9,7 \pm 0,3
fosfor (P)	md/dl	3,6 \pm 0,4	3,5 \pm 0,4	3,7 \pm 0,4	3,7 \pm 0,5
chlorki (Cl)	mmol/l	104,8 \pm 2,8	104,6 \pm 2,8	105,1 \pm 2,1	106,2 \pm 2,8

ns – nieznacznie statystycznie

Tabela II. Zmiany stężeń parametrów wydolności nerek w surowicy krwi u kobiet podczas stosowania złożonej tabletki antykoncepcyjnej zawierającej 20µg etynyloestradolu i 3,0mg drospirenonu.

parametr	przed leczeniem	cykl 3	cykl 6	cykl 12
Mocznik mg/dl	11,5 ± 2,4	12,5 ± 2,9	13,1 ± 2,9	11,8 ± 2,7
kreatynina mg/dl	0,77 ± 0,1	0,84 ± 0,1	0,81 ± 0,1	0,76 ± 0,1
kwas moczowy mg/dl	3,9 ± 0,8	4,1 ± 0,8	3,8 ± 0,7	3,7 ± 0,8

ns – nieznamienne statystycznie

Nie stwierdzono żadnych statystycznie znamienych różnic pomiędzy stężeniami elektrolitów we krwi badanych przed leczeniem i podczas jego trwania.

Podczas obserwacji 22 kobiet stosujących doustny, jednofazowy preparat antykoncepcyjny zawierający 20µg etynyloestradolu w połączeniu z 3,0mg drospirenonu stwierdzono nieistotne statystycznie zmiany parametrów wydolności nerek. (Tabela II). Poziom kreatyniny wahał się od 0,77±0,09mg/dl przed leczeniem do 0,76±0,1 po 12 cyklach. Średnie stężenie mocznika w surowicy krwi nieznamienne podwyższało się przez pierwsze 6 cykli (od początkowo 11,5±2,4mg/dl, do 12,5±2,9 po 3 cyklach i 13,1±2,9mg/dl po 6 cyklach), ale w kolejnych miesiącach obserwacji obniżyło się do wartości 11,8±2,7mg/dl. Poziom kwasu moczowego we krwi badanych uległ nieistotnemu statystycznie obniżeniu, średnio z 3,9±0,8mg/dl do 3,7±0,77mg/dl pod koniec okresu obserwacji. (Tabela II).

Dyskusja

Drospirenon posiadający aktywność antymineralokortykoidową, blokuje receptor aldosteronowy w nadnerczach i jako pierwszy syntetyczny progestagen w dawkach antykoncepcyjnych w stopniu istotnym klinicznie zmniejsza objawy retencji sodu i wody wywołane pobudzającym działaniem składowej estrogenowej na układ renina-angiotensyna-aldosteron, zmniejsza również wydalanie potasu i magnezu [11].

W rezultacie stosowanie drospirenonu w połączeniu z etynyloestradolem w antykoncepcji dwuskładnikowej czy z estradiolem w terapii hormonalnej zmniejsza masę ciała, normalizuje ciśnienie tętnicze krwi i zmniejsza objawy zespołu napięcia przedmiesiączkowego u kobiet [10, 12]. Teoretycznie należy rozważyć, czy w rezultacie oszczędzania potasu nie będą u tych kobiet występowały objawy hiperkaliemii [13].

Przeciwwskazaniem do stosowania etynyloestradolu w połączeniu z drospirenonem są choroby predysponujące do hiperkaliemii, tj. niewydolność nerek i nadnerczy oraz zaburzenia czynności wątroby. U kobiet stosujących tabletkę antykoncepcyjną zawierającą 30µg etynyloestradolu i 3,0mg drospirenonu zaleca się monitorowanie poziomu potasu w początkowych cyklach, jeśli przyjmują one równocześnie inne leki oszczędzające potas (np. inhibitory konwertazy angiotensyny, niesterydowe leki przeciwzapalne, antagonistów aldosteronu czy heparynę) [14].

W badaniach klinicznych podczas stosowania samego drospirenonu obserwowano wzrost wydzielania sodu, znamienne statystycznie w stosunku do placebo, ale jednocześnie

nie stwierdzano zmian w stężeniach potasu [6], podobnie jak przy zastosowaniu drospirenonu w dawce 3,0mg w połączeniu z 30µg etynyloestradolu stwierdzono jedynie znamienne statystycznie wzrost wydzielania sodu w moczu.

W naszej pracy stwierdziliśmy nieznamienne, statystycznie nieznamienne, wahania stężeń sodu i potasu w surowicy krwi kobiet, stosujących 20µg etynyloestradolu w połączeniu z 3,0mg drospirenonu. Nie obserwowaliśmy również istotnych pod względem statystycznym zmian w stężeniach wapnia, magnezu i chlorków podczas 12 cykli stosowania ocenianego preparatu antykoncepcyjnego. Brak jest w dostępnej literaturze doniesień na temat zmian stężeń powyższych elektrolitów we krwi kobiet stosujących tabletkę antykoncepcyjną zawierającą 20µg etynyloestradolu i 3,0mg drospirenonu.

Podczas stosowania niskoestrogenowej tabletki antykoncepcyjnej zawierającej drospirenon nie obserwowaliśmy żadnych statystycznie istotnych różnic w parametrach wydolności nerek. W dotychczas opublikowanych badaniach nie znaleźliśmy danych dotyczących zmian stężeń mocznika, kreatyniny i kwasu moczowego u pacjentek leczonych preparatami zawierającymi drospirenon.

Wniosek

Stosowanie niskoestrogenowej, jednofazowej tabletki antykoncepcyjnej zawierającej 20µg etynyloestradolu oraz 3,0mg drospirenonu prawdopodobnie nie wpływa na gospodarkę wodno-elektrolitową i badane parametry wydolności nerek u młodych, zdrowych kobiet.

Piśmiennictwo

1. Scott A, Glasier A. Evidence based contraceptive choices. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2006, 20, 665-680.
2. David P, Boatwright E, Tozer B, [et al.]. "Hormonal Contraception Update. *Mayo Clin Proc.* 2006, 81, 949-955.
3. Webberley H, Mann M. Oral contraception – updated. *Curr Obstet Gynaecol.* 2006, 16, 21-29.
4. Baranowski W, Tomaszewski J. Progestageny w hormonalnej terapii zastępczej – nowe perspektywy. *Prz Menopauz.* 2003, 2, 12-17.
5. Apter D, Boros A, Baumgärtner, [et al.]. Effect of an oral contraceptive containing drospirenon and ethinyl estradiol on general well-being and fluid-related symptoms. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2003, 8, 37-51.
6. Krattenmacher R. Drospirenone: pharmacology and pharmacokinetics of a unique progestogen. *Contraception.* 2000, 62, 29-38.

Wpływ stosowania złożonej, nisko-estrogenowej tabletki antykoncepcyjnej zawierającej drospirenon...

7. Oelkers W, Foidart J, Dombrovicz N, [et al.]. Effects of a new oral contraceptive containing an antimineralocorticoid progestogen, drospirenone, on the renin-aldosterone system, body weight, blood pressure, glucose tolerance, and lipid metabolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995, 80, 1816-1820.
8. Oelkers W, Helmerhorst F, Wuttke W, [et al.]. Effect of an oral contraceptive containing drospirenone on the renin-angiotensin-aldosterone system in healthy female volunteers. *Gynecol Endocrinol.* 2000, 14, 204-213.
9. Oelkers W. Antimineralocorticoid activity of a novel contraceptive containing drospirenone, a unique progestogen resembling natural progesterone. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2002, 7, Suppl 3, 19-26.
10. Oelkers W. The renine-aldosterone system and drospirenone. *Gynecol Endocrinol.* 2002, 16, 83-87.
11. Genazzani A, Mannella P, Simoncini T. Drospirenone and its antialdosterone properties. *Climacteric.* 2007, 10, Suppl. 1, 11-18.
12. Oelkers W. Drospirenone, a progestogen with antimineralocorticoid properties: a short review. *Mol Cell Endocrinol.* 2004, 217, 255-261.
13. Rosendorff C. Progestins and potassium. *Am J Hypertens.* 2005, 18, 741-743.
14. Mona Eng P, Seeger J, Loughlin J, [et al.]. Serum potassium monitoring for users of ethinyl estradiol/drospirenone taking medications predisposing to hyperkalemia: physician compliance and survey of knowledge and attitudes. *Contraception.* 2007, 75, 101-107.

K O M U N I K A T



Komitet Naukowy
XXX Jubileuszowego Kongresu
Polskiego Towarzystwa
Ginekologicznego

uprzejmie informuje,
że tematami wiodącymi Kongresu będą:

- ginekologia onkologiczna
- medycyna matczy-no- płodowa
 - ginekologia operacyjna
 - medycyna rozrodo
- kontrowersje w ginekologii i położnictwie

Ponadto planowane są sesje plakatowe.

Komitet Naukowy zwraca się do pt.
pracowników naukowych o nadesłanie
do dnia 30 października 2008 roku

na adres e-mail: **ginonkol@am.lublin.pl**

propozycji tematów:

- wykładów plenarnych (25 minut)
- sesji naukowych (90 minut – 5-6 wystąpień
15 minutowych wraz z podaniem tematów wykładów
i nazwisk wykładowców)
- wykładów tematycznych (15 minut)

Komitet Naukowy wprowadził ograniczenie tj. wygłoszenie
jednego referatu przez jednego wykładowcę
w czasie Kongresu

(nie dotyczy sesji sponsorowanych).

Nadesłane propozycje tematów zostaną ocenione
przez Komitet Naukowy, który podejmie decyzję
o ich zakwalifikowaniu do prezentacji.

Komitet Naukowy
**XXX Jubileuszowy Kongres PTG
Lublin, 16-19 września 2009 roku**